

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 31/505, 9/36, 9/10		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 90/06116 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. Juni 1990 (14.06.90)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP89/01426 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1989 (24.11.89) (30) Prioritätsdaten: P 38 39 839.7 25. November 1988 (25.11.88) DE		(74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw. ; Deichmanns- haus, D-5000 Köln 1 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europa- päisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europa- päisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäi- sches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäi- sches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europa- päisches Patent), SE (europäisches Patent), US.	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEN- NING BERLIN GMBH CHEMIE UND- PHARMA- WERK [DE/DE]; Komturstraße 58-62, D-1000 Berlin 42 (DE).		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver- öffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : SCHEIFFELE, Ekkehard [DE/DE]; Rottweiler Straße 14, D-1000 Berlin 46 (DE). GERBER, Gerhard [DD/DD]; Erich-Kurz-Straße 9, DDR-1136 Berlin (DD). SIEMS, Werner [DD/DD]; Franz-Mett-Straße 16, DDR-1136 Berlin (DD). WER- NER, Andreas [DD/DD]; Alte Hellersdorfer Straße 366, DDR-1152 Berlin (DD).			
(54) Title: AGENTS FOR TREATING CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE INTESTINES			
(54) Bezeichnung: MITTEL ZUR BEHANDLUNG VON CHRONISCH ENTZÜNDLICHEN DARMERKRANKUNGEN			
(57) Abstract Chronic inflammatory diseases of the intestines can be treated by enteral administration of pharmacologically effective doses of oxipurinol and/or its alkali, alkaline earth or ammonium salts.			
(57) Zusammenfassung Chronisch entzündliche Darmerkrankungen können enteral behandelt werden durch pharmakologisch wirksame Dosen von Oxipurinol und/oder seinen Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalzen.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Malí
AU	Australien	FI	Finnland	MR	Mauritanien
BB	Barbados	FR	Frankreich	MW	Malawi
BE	Belgien	GA	Gabon	NL-	Niederlande
BF	Burkina Fasso	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BJ	Benin	IT	Italien	SD	Sudan
BR	Brasilien	JP	Japan	SE	Schweden
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Mittel zur Behandlung von chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen

- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind schwere, das Befinden der betroffenen Patienten sehr beeinträchtigende Krankheiten, die nicht selten zur Berufsunfähigkeit führen und unter Umständen radikale chirurgische Maßnahmen mit den entsprechenden Folgeerscheinungen erforderlich machen.
- Ein kausaltherapeutisches Prinzip steht bislang noch nicht zur Verfügung. Die Behandlung erfolgt mit Sulfasalazin oder Mesalazin und ist meist unbefriedigend. Häufig ist der Einsatz von Corticoiden hochdosiert erforderlich. Bei der Pathogenese und der Unterhaltung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen spielen nach neueren Erkenntnissen sogenannte Superoxid-Radikale (O_2 -Radikale) und die durch sie ausgelöste Lipidperoxydation eine maßgebliche Rolle. Durch Hemmung ihrer Entstehung wäre eine wirksame Behandlung der Erkrankungen gegeben.
- Ein wesentlicher Anteil der im Darm entstehenden Superoxid-Radikale werden im Verlauf der Purin-Oxidation (Bildung von Harnsäure aus Hypoxanthin und Xanthin) durch die Wirkung der Darm-Xanthinoxidase gebildet. Das lässt sich u.a. an dem Abfall der Adenin- und Guanin-nukleotidkonzentrationen zeigen.
- Allopurinol (ein Hemmer der Xanthinoxidase) ist seit über 20 Jahren ein Standardtherapeutikum zur Behandlung der Hyperurikämie und der Gicht. Es wird im Organismus in erheblichem Umfang in Oxipurinol umgewandelt, das als Hauptmetabolit für die Langzeitwirkung von Allopurinol verantwortlich ist. Gelegentlich wurde auch

schon Oxipurinol, das selbst jedoch schlecht resorbierbar ist, zur Behandlung der Gicht eingesetzt.

Es wurde jetzt gefunden, daß überraschenderweise Oxipurinol und/oder seine Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze bei enteraler Applikation geeignet sind, chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa effektiv zu behandeln. Dazu ist es allerdings nötig, diese Wirkstoffe so zuzubereiten, daß sie im mittleren und/oder unteren Bereich des Dünndarms zur Verfügung stehen. Dies bedeutet, daß orale Applikationen magensaftresistent sind und dadurch erst im mittleren und/oder unteren Bereich des Dünndarms freigesetzt werden. Es besteht aber auch die Möglichkeit, diese Wirkstoffe rektal in Form von Klysmen zur Anwendung zu bringen.

Oxipurinol ist sehr schwer löslich und kann daher nicht einmal in mikronisierter Form ausreichend resorbiert werden, um als Mittel zur Behandlung der Hyperurikämie und der Gicht angewendet zu werden. Es wurde von der Anmelderin in anderem Zusammenhang festgestellt, daß die bisher noch nicht beschriebenen Alkali- und/oder Erdalkalisalze des Oxipurinols in amorpher oder kristalliner Form offensichtlich bereits im Magen und im oberen Bereich des Dünndarms resorbiert werden und daher auch zur Behandlung der Hyperurikämie und Gicht verwendet werden können.

Aus der DE-OS 37 07 999 ist bekannt, Oxipurinol zur Verminderung von Zellschäden nach der Ischämie und vor der Reperfusion zu verwenden, und zwar durch intravenöse Verabreichung eines Alkalimetallsalzes, insbesondere des Natriumsalzes. Aus den Beispielen geht jedoch hervor, daß nicht das reine Natriumsalz verwendet wurde, sondern ein Gemisch aus Salz und überschüssiger Natronlauge. Dies ergibt sich vor allem aus den pH-Werten der ca. 1 bis 2%-igen Lösungen von 11,5 bzw. 12,0. Das

jetzt erstmals von der Anmelderin in reiner und kristalliner Form hergestellte Natriumsalz besitzt in 5%-iger wässriger Lösung einen pH-Wert von 9,7 und kristallisiert als Monohydrat aus.

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Mittel zur enteralen Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen enthaltend neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen pharmakologisch wirksame Dosen von Oxipurinol und/oder seine Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze, die den Wirkstoff erst im mittleren und/oder unteren Bereich des Dünndarms freisetzen oder als Klysma einsetzbar sind.

15 Ein bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Mittel, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie für die orale Applikation geeignet sind, magensaftresistent sind und erst im mittleren und/oder unteren Bereich des Dünndarms freigesetzt werden. Vorzugsweise sind diese Mittel dadurch gekennzeichnet, daß sie das Oxipurinol in Form von Alkali- und/oder Erdalkalisalzen in amorpher oder kristalliner Form enthalten und als magensaftresistente Tabletten oder Kapseln vorliegen.

20 Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sind Mittel, welche das Oxipurinol und/oder seine Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze suspendiert oder gelöst enthalten und in Form von magensaftresistenten Kapseln vorliegen.

25 30 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Mittel, welche das Oxipurinol und/oder seine Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze in fester, suspendierter oder gelöster Form enthalten und in Form von Klysmen vorliegen.

Die erfindungsgemäßen, oral anwendbaren Mittel enthalten im allgemeinen 50 bis 800 mg Wirkstoff pro Dosis-einheit. Klysmen enthalten im allgemeinen 50 bis 500 mg Wirkstoff pro Dosiseinheit.

- 5 Obwohl es für die Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen darauf ankommt, daß das Oxipurinol im Darm verbleibt, sind dennoch Mittel gut geeignet, welche das Oxipurinol im entzündeten Darmbereich, d.h. im unteren Bereich des Dünndarms bzw. im Dickdarm zur Lösung gelangen lassen, um einen guten Kontakt mit der Mucosa zu gewährleisten. Hierzu muß der Wirkstoff in leichtlöslicher Form bzw. Kolloid oder dispers vorliegen. Bei solchen Zubereitungen ist darauf zu achten, daß der Wirkstoff magensaftresistent zubereitet ist und erst im mittleren oder unteren Bereich des Dünndarms freigesetzt wird. Selbstverständlich ist es auch möglich, derartige Zubereitungen rektal in Form von Klysmen zur Anwendung zu bringen.
- 10
- 15
- 20 Erfindungsgemäß ist es weiterhin möglich, Oxipurinol und/oder seine Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze zusammen mit den bisher verwendeten Mitteln Sulfasalazin oder Mesalazin zu kombinieren und zur Anwendung zu bringen.
- 25
- 30 Magensaftresistente Zubereitungen weisen im allgemeinen einen Überzug auf, der sich erst oberhalb eines pH-Wertes von 3, vorzugsweise erst im pH-Bereich von 5 bis 7,5 löst und den Wirkstoff erst in dem Bereich des Verdauungstraktes freisetzt, in dem entsprechend hohe pH-Werte vorliegen. Als Überzüge eignen sich beispielsweise bekannte Überzugsmittel wie Polymere der Acrylsäure (Eudragite R), insbesondere deren wäßrig dispergierbare Formen und Mischungen, sowie Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose und deren Derivate, nämlich

Phtalate, Acetatsuccinate oder Celluloseacetatphtalate. Aus diesen Zubereitungsformen wird das Oxipurinol erst im unteren Bereich des Dünndarms und im Dickdarm zur Verfügung gestellt und bewirkt dort eine effektive Hemmung der Xanthin-Oxidase und unterbindet damit die Entstehung der als Entzündungsmediatoren fungierenden Superoxid-Radikale. Es hat sich gezeigt, daß Oxipurinol und/oder seine Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze bei der Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowohl in der akuten Phase als auch zur Verhütung eines Rezidivs geeignet sind.

10

Die pharmakologisch wirksamen Dosen betragen bei oraler Applikation im allgemeinen 100 bis 800 mg pro Tag und 50 bis 500 mg pro Tag bei rektaler Applikation.

15

Die Herstellung der neuen Alkali- und Erdalkalisalze des Oxipurinols in amorpher oder kristalliner Form erfolgt in an sich bekannter Weise. Da sie gegenüber mikronisiertem Oxipurinol besser und schneller löslich sind, stellen sie zwar den Wirkstoff rascher und in größeren Mengen zur Verfügung, gleichzeitig führt dies aber auch zu erhöhter Resorption des Wirkstoffes in das Serum. Dies kann erwünscht sein bei Patienten mit Hyperurikämie und Gicht. Durch die spezielle galenische Zubereitung gelingt es jedoch, die Resorptionsquote zu begrenzen. Eine geringe Resorption des Wirkstoffes durch die Darmwand stört nicht, da Oxipurinol in der vorgesehenen Dosis gut verträglich ist und gut renal eliminiert wird. Entscheidend für die Behandlung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist, daß eine ausreichende Menge an Oxipurinol im Darm zur Verfügung steht, um die Xanthinoxidase effektiv zu hemmen und damit die Entstehung der als Entzündungsmediatoren fungierenden Superoxid-Radikale zu unterbinden.

20

25

30

- 6 -

Neben den erfindungsgemäßen Mitteln ist ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Verwendung von Oxipurinol und/oder seiner Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze zur Herstellung von Mitteln zur enteralen Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

5 Schließlich ist Gegenstand der Erfindung ein Verfahren zur enteralen Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen durch Applikation von pharmakologisch wirksamen Dosen des Oxipurinols und/oder seiner Alkali-, Erdalkali- und/oder Ammoniumsalze.
10

In den nachfolgenden Beispielen sind die verschiedenen Gegenstände dieser Erfindung näher erläutert.

15 Beispiel 1

Herstellung von Oxipurinol-Natrium

20 1 Gewichtsteil reines Oxipurinol wird mit 16,5 bis 17 Gewichtsteilen entionisiertem Wasser aufgeschlämmt. Unter Rühren und Aufheizen bis 90°C wird ab 40°C 30%-ige reine Natronlauge jeweils bis pH 11 zugegeben und heiß filtriert. Durch schnelles Abkühlen auf ca. 25°C bildet sich ein Kristallbrei, der weiter bis auf 1 bis 2°C gekühlt wird. Der Kristallbrei wird abgetrennt und mehrmals mit reinem Methanol gewaschen und bei 60°C getrocknet.
25

Ausbeute ca. 80% Oxipurinol-Natrium.

30 Die Aufarbeitung der Mutterlauge liefert weitere 15%.

Eigenschaften von Oxipurinol-Natrium

Summenformel: $C_5H_3N_4O_2Na \cdot H_2O$
MG. 192,1

Bei diesem Natrium-Salz handelt es sich um Mono-Natriumoxipurinol-Monohydrat. Das Salz ist weiß und kristallisiert in feinen Nadeln. In wässriger Lösung reagiert es alkalisch, eine 5%ige Lösung besitzt einen pH-Wert von 9,7. Seine Löslichkeit beträgt:

5

in Wasser bei 25°C 15,8 g/l
0°C 7,2 g/l

in Methanol/Wasser (3:1 Vol.) bei 25°C ca. 2,0 g/l

10

Das Salz ist luftbeständig und verträgt Trockentemperaturen bis etwa 70°C. Aus seiner heißen Lösung lässt sich mit verdünnter Salzsäure (10%) Oxipurinol fast quantitativ ausfällen.

15

B e i s p i e l 2

Herstellung von Oxipurinol-Natrium

20

In einer Mischung aus 25 l reinem Methanol und 2,6 l entionisiertem Wasser wird 1 kg trockenes Oxipurinol suspendiert und innerhalb 1 Stunde eine Lösung von 525 g NaOH, rein, und 4,725 l entionisiertem Wasser unter Rühren zugegeben. Es bildet sich ein Kristallbrei, der nach 3 Stunden Rührzeit abgetrennt (Nutsche bzw. Drucknutsche), portionsweise mit 10 l reinem Methanol gewaschen und bei 60°C getrocknet wird.

Ausbeute ca. 95% Oxipurinol-Natrium.

30

B e i s p i e l 3

Herstellung von Oxipurinol-Kalium

- 8 -

Wie in Beispiel 2 wird Oxipurinol in 90% Methanol suspendiert und entsprechend mit KOH umgesetzt.

Ausbeute ca. 85% Oxipurinol-Kalium.

5

Beispiel 4

Herstellung von Oxipurinol-Magnesium

10 Die wässrige Aufschlammung von reinem Oxipurinol (2 Mol) mit 1 Mol Magnesium-Chlorid wird bei ca. 60°C unter Röhren mit einem Überschuß an stark basischem Ionenaustauscherharz (z.B. DOWEX 1 SBR oder Amberlite IRA 400) ungesetzt, das Harz abgetrennt und nach Einengen das Magnesiumsalz mit Isopropanol ausgefällt. Das Magnesiumsalz fällt hierbei amorph an.

15
Beispiel 5

20 Herstellung von dünndarmlöslichen Oxipurinol-Natrium-Tabletten

25 113,7 g Oxipurinol-Natrium gemäß Beispiel 1 werden mit 30 g mikrokristalliner Cellulose, 6,0 g quervernetztem Polyvinylpyrrolidon sowie 2,1 g Polyvinylpyrrolidon (mittl. Mol.-Gew. ca. 25000) trocken vermischt, mit Wasser angefeuchtet, das entstandene Granulat getrocknet und anschließend mit 1,2 g Magnesiumstearat vermischt. Aus dem Granulat werden Tabletten mit einem Durchmesser von 3 mm und einer Höhe von 1,6 mm gepreßt, die mit Hydroxypropylmethylcellulose vorisoliert und anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug aus wässrig dispergierbarem Hydroxypropylmethylcellulose-acetatsuccinat überzogen werden. Der Film löst sich bei einem pH-Wert ab 7,0 schnell und erlaubt eine rasche Freisetzung des Wirkstoffes aus der Darreichungsform.

- 9 -

Die Filmtabletten können in Hartgelatinekapseln abgefüllt werden. Es ist auch möglich, das Granulat in Hartgelatinekapseln abzufüllen und die fertigen Kapseln magensaftresistent zu überziehen.

5

B e i s p i e l 6

Herstellung von dünndarmlöslichen Oxipurinol-Natrium-Tabletten

10

Aus einem Tabletten-Granulat gemäß Beispiel 5 werden Tabletten mit einem Gewicht von 336 mg und einem Gehalt von 250 mg Oxipurinol-Natrium gepreßt. Selbstverständlich können auch Tabletten niedriger oder höherer Dosierungen aus diesem Granulat hergestellt werden. Nach Vorsolierung gemäß Beispiel 5 werden sie mit einem magensaftresistenten Überzug aus wäßrig dispergierbarem Hydroxypropylmethylecelluloseacetatsuccinat überzogen.

20

Der Film löst sich bei einem pH-Wert ab 7,0 schnell und erlaubt eine rasche Freisetzung des Wirkstoffes aus der Darreichungsform.

B e i s p i e l 7

25

Herstellung von dünndarmlöslichen Oxipurinol-Natrium-Tabletten mit verzögter Wirkstoff-Freisetzung

30

Aus einem Tabletten-Granulat gemäß Beispiel 5 werden Tabletten mit einem Durchmesser von 2 mm und einer Höhe von 1,2 mm gepreßt und nach entsprechender Vorsolierung in an sich bekannter Weise mit einem Film aus Eudragite R, insbesondere deren wäßrig dispergierbare Form und Mischungen davon, oder einem ähnlichen Film-lack, der eine verzögerte Wirkstoff-Freisetzung im Ver-

- 10 -

lauf der Darmpassage bewirkt, versehen. Anschließend erfolgt die Aufbringung einer magensaftresistenten Filmschicht gemäß Beispiel 5. Die Mini-Tabletten werden zur Formulierung der benötigten Dosisformen in entsprechender Menge in Hartgelatinekapseln gefüllt.

5

Beispiel 8

Herstellung von dünndarmlöslichen Oxipurinol-Tabletten mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung

10

152,1 g Oxipurinol werden in einer Luftstrahlmühle mikronisiert und gemäß Beispiel 7 zu Hartgelatinekapseln weiterverarbeitet.

15

Beispiel 9

Herstellung von dünndarmlöslichen Oxipurinol-Kalium-Tabletten mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung

20

Unter Verwendung von Oxipurinol-Kalium statt des Natriumsalzes wird ein Granulat gemäß Beispiel 5 hergestellt. Daraus lassen sich Tabletten in therapiegerechter Dosis, vorzugsweise 60 bis 340 mg pro Tablette, pressen. Die Tabletten werden mit einem Überzug, der eine verzögerte Freisetzung im Darm bewirkt, und zusätzlich mit einem Überzug, der beständig gegen Magensaft ist, versehen.

30

Beispiel 10

Herstellung von Oxipurinol-Natrium-Klysmen

Mikronisiertes Oxipurinol-Natrium wird in einer 0,1 bis 3%igen Natriumcarboxymethylcelluloselösung unter Zusatz

- 11 -

üblicher Konservierungsmittel wie Parahydroxybenzoësäureester und geringer Mengen Entschäumer, vorzugsweise Silikonentschäumer, in einer wahlweise einzustellenden Konzentration, vorzugsweise 50 bis 500 mg pro 100 ml Volumen suspendiert und in Klysmenflaschen abgefüllt.

5

Beispiel 11

Herstellung von Oxipurinol-Klysmen

10 Mikronisiertes Oxipurinol-Natrium wird gemäß Beispiel 10 zur Herstellung von Klysmen verwendet.

Beispiel 12

15 Histologischer Nachweis des entzündungshemmenden Effektes von Oxipurinol-Natrium bei der durch TNB (Trinitrobenzoësulfonsäure) ausgelösten Colitis der Ratte

20 Bei 10 Ratten (Körpermaße: 200-250 g) wurde durch rektale Instillation von 25 mg TNB (in 0,25 ml 30%iger ethanolischer Lösung) eine Colitis ausgelöst. Eine in gleicher Weise behandelte Gruppe von 10 Tieren erhielt vom 3. - 21. Tage nach der TNB-Gabe im Abstand von 8 25 Stunden 5 mg Oxipurinol-Na, das in 0,5 ml Glucoselösung aufgelöst war, oral über eine Schlundsonde verabreicht. Eine weitere Gruppe von 10 Tieren erhielt lediglich 0,25 ml der 30%igen Ethanollösung rektal instilliert, und weitere 10 Tiere dienten als Kontrolle.

30 Der Darm (Rectum) der mit TNB behandelten Tiere zeigte eine chronisch-rezidivierende Colitis Grad II - III. Bei einigen Tieren wurden inkomplette Erosionen, insbesondere in den über den Lymphfollikeln gelegenen Stellen

des Oberflächenepithels, sehr dichte Infiltrate in der Submukosa und reichlich perivaskulär gelegene Mastzellen im umgebenden Fettgewebe, beobachtet. Die mit TNB und Oxipurinol-Na behandelten Tiere zeigten deutlich geringer ausgeprägte Entzündungsmerkmale (Grad I): eine geringfügige Vermehrung von Lymphozyten und Mastzellen sowie ein geringes Ödem.

Beispiel 13

10 Biochemischer Nachweis des entzündungshemmenden Effektes von Oxipurinol-Na bei der durch TNB (Trinitrobenzoesulfonsäure) ausgelösten Colitis der Ratte

15 Bei den im Beispiel 13 charakterisierten Tiergruppen wurden am 21. Tag Darmproben auf den Gehalt an Purin-nukleotiden und Lipidperoxydationsprodukten (Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen: TBA-RS) hin untersucht. Die Gehalte an Adenin- und Guaninnukleotiden der TNB-Oxipurinol-, Ethanol- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant voneinander; demgegenüber waren in der TNB-Gruppe das ATP auf 61 %, das GTP auf 40 % und die Summe der Adeninnukleotide auf 71 % abgefallen.

25 Die nach TNB-Applikation erhöhte Konzentration von TBA-RS wird durch Oxipurinol-Na-Zugabe auf 46 % gesenkt und liegt damit sogar noch unter den Kontrollwerten. Danach verhindert Oxipurinol-Na den durch TNB ausgelösten Abfall der Adenin- und Guaninnukleotide und die gesteigerte Lipidperoxydation.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Mittel zur enteralen Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen enthaltend neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen pharmakologisch wirksame Dosen von Oxipurinol und/oder seine Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze, die den Wirkstoff erst im mittleren und/oder unteren Bereich des Dünndarms freisetzen oder als Klyisma einsetzbar sind.
- 10 2. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie für die orale Applikation geeignet sind, magensaftresistent sind und erst im mittleren und/oder unteren Bereich des Dünndarms freigesetzt werden.
- 15 3. Mittel gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie das Oxipurinol in Form von Alkali- und/oder Erdalkalisalzen in amorpher oder kristalliner Form enthalten und als magensaftresistente Tabletten oder Kapseln vorliegen.
- 20 4. Mittel gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie das Oxipurinol und/oder seine Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze suspendiert oder gelöst enthalten und in Form von magensaftresistenten Kapseln vorliegen.
- 25 5. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie das Oxipurinol und/oder seine Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze in fester, suspendierter oder gelöster Form enthalten und in Form von Klysmen vorliegen.
- 30 6. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie 50 bis 800 mg pro Dosiseinheit enthalten.

- 14 -

7. Mittel gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie 50 bis 500 mg pro Dosiseinheit enthalten.
8. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich Sulfasalazin oder Mesalazin enthalten.
5
9. Verwendung von Oxipurinol und/oder seiner Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze zur Herstellung von Mitteln zur enteralen Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.
10
10. Verfahren zur enteralen Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen durch Applikation von pharmakologisch wirksamen Dosen des Oxipurinols und/oder seiner Alkali-, Erdalkali- und/oder Ammoniumsalze.
15

20

25

30